



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41360 (13) C2

(51) 7 A61M5/30

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) БЕЗГОЛКОВИЙ ШПРИЦ І СПОСІБ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ БЕЗГОЛКОВОГО ШПРИЦА (ВАРІАНТИ)

(21) 95094347

(22) 08.04.1994

(24) 17.09.2001

(31) 9307459.9, 9318407.5, 9321356.9, 9326069.3

(32) 08.04.1993, 06.09.1993, 15.10.1993, 21.12.1993

(33) GB, GB, GB, GB

(86) PCT/GB94/00753, 08.04.1994

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Белхауз Брайен Джон, GB, Сарфі Девід Френ-
ціс, GB, Грінфорд Джон Крістофер, GB

(73) ПАУДЕРДЖЕКТ РІСЕРЧ ЛІМІТЕД, GB

(56) 1. Заявка PCT WO92/04439 A, 19.03.1992.

2. Авторское свидетельство СССР № 275320,
02.10.1970.

3. Заявка PCT WO89/08469 A1, 21.09.1989.

4. Патент США № 3853125 A, 10.12.1974.

5. Патент США № 3507276 A, 10.12.1974

(57) 1. Безыгольный шприц, содержащий сопло, расположенный на его входном конце разъемный барьер, побуждающее средство и терапевтическое средство, расположенное между соплом и побуждающим средством, **отличающийся** тем, что сопло имеет удлиненную трубчатую форму, разъемным барьером служит разрываемая мембрана, которая первоначально закрывает канал через сопло, терапевтическое средство в виде частиц расположено рядом с мембраной, а побуждающее средство содержит газ, предназначенный для разрыва мембраны и создания через сопло сверхзвукового потока для переноса терапевтического средства в виде частиц и инъекции этих частиц через кожу пациента.

2. Шприц по п. 1, **отличающийся** тем, что побуждающее средство содержит камеру, размещенную до мембраны по потоку, и средство для создания регулируемого давления газа в камере.

3. Шприц по п. 2, **отличающийся** тем, что средство для создания регулируемого давления газа в камере содержит источник сжатого газа, подсоединенный к камере через выпускной клапан.

4. Шприц по п. 3, **отличающийся** тем, что он выполнен автономным и портативным и включает собственный резервуар сжатого газа.

5. Шприц по пп. 2-4, **отличающийся** тем, что входной по потоку конец камеры закрыт стерильным барьером.

6. Шприц по п. 5, **отличающийся** тем, что стерильный барьер представляет собой полупрони-

цаемую мембрану, проницаемую для газа и непроницаемую для бактерий.

7. Шприц по п. 6, **отличающийся** тем, что камера выполнена цилиндрической, а стерильный барьер является поршнем, причем имеется средство для выдвижения поршня в цилиндрическую камеру для сжатия газа, находящегося в камере.

8. Шприц по п. 7, **отличающийся** тем, что средство для выдвижения поршня представляет собой источник сжатого газа, прикладываемого к поршню со стороны входа.

9. Шприц по п. 8, **отличающийся** тем, что он является автономным и портативным и включает собственный резервуар сжатого газа и клапан, который может открываться вручную для воздействия на поршень давлением газа.

10. Шприц по п. 7, **отличающийся** тем, что средство для выдвижения поршня содержит пружину, находящуюся в напряженном состоянии, которая освобождается вручную для продвижения поршня.

11. Шприц по пп. 7-10, **отличающийся** тем, что до выдвижения поршня газ в камере первоначально находится под давлением много выше атмосферного.

12. Шприц по пп. 7-11, **отличающийся** тем, что ведущая часть поршня является выпуклой.

13. Шприц по пп. 1-4, **отличающийся** тем, что побуждающее средство содержит баллон, содержащий сжатый газ и имеющий выход, закрытый подпружиненным клапаном, который взаимодействует с выступом в шприце, причем баллон может быть выдвинут в сторону выступа, который открывает клапан и обеспечивает поток газа из баллона.

14. Шприц по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что газ, подаваемый на мембрану со стороны входа для разрыва мембраны, легче воздуха.

15. Шприц по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что содержит, по меньшей мере, три диафрагмы, причем пространство между соседними диафрагмами предназначено для различных типов частиц.

16. Безыгольный шприц по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что разрываемая мембрана выполнена в виде нескольких разрываемых мембран.

17. Шприц по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что диафрагмы уплот-

(19) UA (11) 41360 (13) C2

нены вместе по кромке с образованием общего пакета или капсулы, содержащей частицы.

18. Шприц по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что ниже мембраны по потоку внутри сопла заключен газ, который легче воздуха при атмосферном давлении, и находится под легко удаляемым уплотнением на выходном конце сопла.

19. Шприц по п. 18, **отличающийся** тем, что уплотнение представляет собой удаляемую заглушку или крышку.

20. Шприц по п. 18, **отличающийся** тем, что уплотнение представляет собой расслаивающуюся фольгу.

21. Шприц по любому из пп. 18-20, **отличающийся** тем, что газ, заключенный внутри сопла, представляет собой гелий.

22. Безыгольный шприц по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что сопло содержит по ходу потока сходящуюся и расходящуюся части.

23. Шприц по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что на выходном конце сопла размещен разделительный элемент для обеспечения зазора между соплом и мишенью.

24. Шприц по п. 23, **отличающийся** тем, что величина зазора составляет до 35 мм.

25. Шприц по п. 24, **отличающийся** тем, что величина зазора составляет от 5 до 15 мм.

26. Шприц по любому из пунктов 23-25, **отличающийся** тем, что разделительный элемент представляет собой достаточно большой трубчатый кожух, форма которого при эксплуатации не препятствует расширению площади сечения струи частиц, увлеченных газом и выходящих из сопла, по меньшей мере, в 5 раз в поперечном сечении у выходного конца кожуха.

27. Шприц по любому из пунктов 23-26, **отличающийся** тем, что разделительный элемент представляет собой неперфорированный трубчатый кожух и глушитель расположен в кольцевом пространстве внутри стакана, охватывающего кольцевое сопло, для приема ударной волны, отраженной обратно от цели через разделительный кожух.

28. Безыгольный шприц по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что он выполнен разделяемым на две части - одноразовую выходную часть, содержащую сопло, разрывающую мембрану и частицы терапевтического средства, и входную часть, содержащую побуждающее средство.

29. Безыгольный шприц по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что одноразовая часть дополнительно содержит камеру и стерильный барьер.

30. Стерильная упаковка, **отличающаяся** тем, что содержит выходную одноразовую часть шприца по пп. 28 или 29.

31. Шприц по любому из пунктов 1-30, **отличающийся** тем, что он подает частицы через сопло со скоростью в пределах от 200 до 2500 м/с, причем частицы имеют размер преимущественно в интервале от 0,1 до 250 мкм и плотность в интервале от 0,1 до 25 г/см³.

32. Шприц по п. 31, **отличающийся** тем, что скорость изменяется в пределах от 500 до 1500 м/с.

33. Шприц по п. 32, **отличающийся** тем, что скорость изменяется в пределах от 750 до 1000 м/с.

34. Шприц по любому из пунктов 31-33, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер в интервале от 1 до 50 мкм.

35. Шприц по п. 34, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер, по меньшей мере, 10 мкм.

36. Шприц по п. 35, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер в интервале от 10 до 20 мкм.

37. Шприц по любому из пунктов 31-36, **отличающийся** тем, что плотность изменяется в интервале от 0,5 до 2,0 г/см³.

38. Продукт для терапевтического использования, содержащий герметический блок шприца или для шприца по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что этот блок содержит две диафрагмы, которые непосредственно или косвенно уплотнены относительно друг друга по кромкам и которые содержат частицы порошкообразного терапевтического средства для инъекций через кожу.

39. Продукт по п. 38, **отличающийся** тем, что он имеет форму герметичного разрываемого пакета или капсулы.

40. Продукт по п. 39, **отличающийся** тем, что пакет имеет, по меньшей мере, три диафрагмы, в которых имеется, по меньшей мере, два отделения, содержащих различных порошкообразные терапевтические средства для совместного введения.

41. Продукт по любому из пп. 38-40, **отличающийся** тем, что порошкообразное терапевтическое средство представляет собой стабильную смесь медикаментов, которые являются нестабильными при смешивании во влажном состоянии.

42. Продукт по любому из пп. 38-40, **отличающийся** тем, что терапевтическое средство содержит инсулин.

43. Продукт по любому из пп. 38-42, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер в интервале от 0,1 до 250 мкм.

44. Продукт по п. 43, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер в интервале от 1 до 50 мкм.

45. Продукт по п. 44, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер, по меньшей мере, 10 мкм.

46. Продукт по п. 45, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер в интервале от 10 до 20 мкм.

47. Безыгольный шприц, содержащий трубчатое сопло, побуждающее средство и терапевтическое порошкообразное средство, расположенное между соплом и побуждающим средством, **отличающееся** тем, что побуждающее средство предназначено для подачи при активации частиц порошкообразного терапевтического средства через трубчатое сопло со скоростью в интервале от 200 до 2500 м/с, при этом частицы имеют размер в интервале от 0,1 до 25 г/см.куб., а средство содержит лекарственный препарат терапевтического действия.

48. Шприц по п. 47, **отличающийся** тем, что средство не содержит или содержит минимальный объем инертного носителя или разбавителя.

49. Шприц по п. 47 или 48, **отличающийся** тем, что скорость находится в пределах от 500 до 1500 м/с.

50. Шприц по п. 49, **отличающийся** тем, что скорость находится в пределах от 750 до 1000 м/с.

51. Шприц по любому из пп. 47-50, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер в интервале от 1 до 50 мкм.

52. Шприц по п. 51, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер, по меньшей мере, 10 мкм.

53. Шприц по п. 51, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер в интервале от 10 до 20 мкм.

54. Шприц по пп. 47-53, **отличающийся** тем, что плотность находится в интервале от 0,5 до 2,0 г/см³.

55. Шприц по пп. 47-54, **отличающийся** тем, что в качестве средства использовано средство, как определено в п. 41 или 42.

56. Безыгольный шприц, содержащий трубчатое сопло, побуждающее средство и терапевтическое порошкообразное средство, расположенное между соплом и побуждающим средством, **отличающийся** тем, что побуждающее средство предназначено для подачи при активации частиц порошкообразного терапевтического средства через трубчатое сопло с плотностью момента количества движения от 2 до 10 кг/с/м.

57. Шприц по п. 56, **отличающийся** тем, что плотность момента количества движения изменяется в интервале от 4 до 7 кг/с/м.

58. Безыгольный шприц, содержащий удлиненный корпус, имеющий верхнюю часть в виде стакана, в котором расположен источник газа под давлением, и выходное трубчатое сопло, в канале которого размещено терапевтическое средство, **отличающийся** тем, что канал содержит более короткую входную часть и более длинную цилиндрическую часть, причем соотношение выходной и входной частей находится в пределах приблизительно 5:1, при этом торец стакана соединен встык с торцом сопла и между ними расположена капсула с частицами терапевтического средства, а в корпусе размещено также средство для быстрого сброса газа и создания через канал сверхзвукового потока газа, предназначенного для переноса частиц, и имеется также кожух, окружающий сопло и выходящий за пределы его выходного конца для создания кольцевого пространства между соплом и кожухом для рассеяния энергии ударной волны, отраженной от тела пациента.

59. Шприц по п. 58, **отличающийся** тем, что средство для быстрого сброса газа включает разрываемую мембрану, примыкающую к выходному концу сопла и расположенную таким образом, что она разрывается, когда к мембране приложено достаточное давление газа.

60. Шприц по п. 58 или 59, **отличающийся** тем, что источник газа представляет собой баллон со сжатым газом, имеющий выход, закрытый подпружиненным клапаном, который взаимодействует с выступающей частью стакана и открывает клапан при продвижении баллона вниз стакана для создания потока газа из баллона.

61. Способ терапевтического лечения, включающий введение частиц терапевтического средства через кожу, **отличающийся** тем, что вводит частицы в требуемую область через кожу со скоростью в интервале от 200 до 2500 м/с, причем используют частицы, имеющие размер преимущественно в интервале от 0,1 до 250 мкм и плотность в

интервале от 0,1 до 25 г/см³, при этом средство содержит лекарство, имеющее терапевтическое применение.

62. Способ по п. 61, **отличающийся** тем, что средство не содержит или содержит минимальный объем инертного носителя или разбавителя.

63. Способ по п. 61 или 62, **отличающийся** тем, что скорость находится в пределах от 500 до 1500 м/с.

64. Способ по п. 63, **отличающийся** тем, что скорость находится в пределах от 750 до 1000 м/с.

65. Способ по пп. 61-64, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер в интервале от 1 до 50 мкм.

66. Способ по п. 65, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер, по меньшей мере, 10 мкм.

67. Способ по п. 66, **отличающийся** тем, что частицы имеют размер в интервале от 10 до 20 мкм.

68. Способ по пп. 61-67, **отличающийся** тем, что плотность изменяется в интервале от 0,5 до 2,0 г/см³.

69. Способ по пп. 61-68, **отличающийся** тем, что в качестве средства использовано средство, как определено в п. 33 или 34.

70. Способ терапевтического лечения, включающий введение частиц порошкообразного терапевтического средства через кожу, **отличающийся** тем, что вводят частицы в область назначения через кожу с плотностью момента количества движения от 2 до 10 кг/с/м.

71. Способ по п. 70, **отличающийся** тем, что плотность момента количества движения изменяется в интервале от 4 до 7 кг/с/м.

72. Шприц по любому из пунктов 1-29 или 31-37, или 47-60, **отличающийся** тем, что при активации частицы доставляются с такой скоростью, при этом они имеют такой размер и плотность, что проникают через кожу на глубину от 100 до 500 микрон.

73. Безыгольный шприц, содержащий резервуар со сжатым газом, сопло, побуждающее средство и терапевтическое средство, расположенное между соплом и побуждающим средством, **отличающийся** тем, что сопло после устья по ходу потока выполнено с расходящейся частью, терапевтическое средство является порошкообразным с размером частиц, по меньшей мере, 10 микрон и плотностью в интервале от 0,5 до 2,0 г/см.куб., а побуждающее средство предназначено для подачи частиц со скоростью, по меньшей мере, 200 м/сек.

74. Шприц по п. 73, **отличающийся** тем, что частицы порошкообразного терапевтического средства первоначально заключены в герметичную капсулу, которая разрывается выходящим газом, и частицы высвобождаются для уноса потоком газа.

75. Шприц по п. 73 или 74, **отличающийся** тем, что сопло имеет сходящуюся часть перед устьем по ходу потока.

76. Шприц по пп. 73-75, **отличающийся** тем, что содержит расходящийся кольцевой кожух, который окружает конец сопла со стороны выхода и проходит за него для расположения конца сопла с зазором от цели.

77. Шприц по п. 76, **отличающийся** тем, что снабжен глушителем в кольцевом пространстве между

соплом и окружающим стаканом для рассеивания энергии, отраженной обратно от цели.

78. Шприц по пп. 73-77, **отличающийся** тем, что газ представляет собой гелий.

В предыдущих работах была продемонстрирована возможность использования плотных частиц носителя для генетического превращения клеток растений. В этом биолистическом способе плотные микроснаряды, сделанные, например, из вольфрама или золота, покрываются генетическим материалом и выстреливаются в целевые клетки. Как описано в предыдущей заявке WO-A-92/04439, эти микроснаряды выстреливаются с помощью устройства, включающего удлиненное трубчатое приспособление, резервуар сжатого газа, подсоединенный к одному концу приспособления, между концами этого приспособления имеется средство для удерживания или введения частиц, которые будут приведены в движение. Мембрана закрывает проход через трубчатое приспособление до тех пор, пока она не будет разорвана под действием заданного давления газа из резервуара, в результате чего частицы приводятся в движение потоком газа из трубчатого приспособления. Как раскрыто в более раннем описании, эти частицы первоначально могут быть иммобилизованы, например электростатически, на диафрагме или до нее (по потоку), которая разрывается, когда начинается поток газа, и которая может быть той же самой, что и разрываемая мембрана, которая разрывается для того, чтобы инициировать поток газа. Альтернативно было сказано, что частицы могут инжектироваться в газовый поток через полую иглу.

Представляют интерес технические решения, известные по патентам WO 89/08469 AI, (PARSONS), 21.09.1989, US 3853125 A (WTSLEY D. CLARK и др.), 10.12.1974, US 3507276 A (BURCESS), 10.12.1974, а также SU 275320 (Смоляров Б.В. и др.), 02.10.1970, которые являются наиболее близкими техническими решениями к предлагаемому. В соответствии с известными решениями безигольный шприц содержит сопло, расположенный на его входном конце разъемный барьер, побуждающее средство и терапевтическое средство, расположенное между соплом и побуждающим средством, причем известный безигольный шприц может иметь трубчатое сопло, также безигольный шприц может содержать резервуар со сжатым газом.

Кроме того, известен продукт для терапевтического использования, содержащий герметический блок шприца или для шприца по любому из указанных выше известных решений.

Из указанных источников известен также способ терапевтического лечения, включающий введение частиц терапевтического средства через кожу, причем терапевтическое средство может быть порошкообразным.

Задача, которая поставлена перед настоящим изобретением, заключается в обеспечении неинвазивной системы подачи медикамента с помощью безигольного шприца, который выстреливает легкие частицы, содержащие медикамент в регулируемых дозах, в неповрежденную кожу.

Поставленная задача решается настоящим изобретением за счет того, что безигольный шприц, содержащий сопло, расположенный на его входном конце разъемный барьер, побуждающее средство и терапевтическое средство, расположенное между соплом и побуждающим средством, и в соответствии с изобретением, сопло имеет удлиненную трубчатую форму, разъемным барьером служит разрываемая мембрана, которая первоначально закрывает канал через сопло, терапевтическое средство в виде частиц расположено рядом с мембраной, а побуждающее средство содержит газ, предназначенный для разрыва мембраны и создания через сопло сверхзвукового потока для переноса терапевтического средства в виде частиц и инъекции этих частиц через кожу пациента.

Кроме того, побуждающее средство содержит камеру, размещенную до мембраны по потоку, и средство для создания регулируемого давления газа в камере, а средство для создания регулируемого давления газа в камере содержит источник сжатого газа, подсоединенный к камере через выпускной клапан.

Кроме того, шприц выполнен автономным и портативным и включает собственный резервуар сжатого газа, а входной по потоку конец камеры закрыт стерильным барьером, причем стерильный барьер представляет собой полупроницаемую мембрану, проницаемую для газа и непроницаемую для бактерий, а камера выполнена цилиндрической, а стерильный барьер является поршнем, причем имеется средство для выдвигания поршня в цилиндрическую камеру для сжатия газа, находящегося в камере.

Кроме того, средство для выдвигания поршня представляет собой источник сжатого газа, прикладываемого к поршню со стороны входа, причем средство для выдвигания поршня содержит пружину, находящуюся в напряженном состоянии, которая освобождается вручную для продвижения поршня, а до выдвигания поршня газ в камере первоначально находится под давлением много выше атмосферного, причем ведущая часть поршня является выпуклой.

Кроме того, побуждающее средство содержит баллон, содержащий сжатый газ и имеющий выход, закрытый подпружиненным клапаном, который взаимодействует с выступом в шприце, причем баллон может быть выдвинут в сторону выступа, который открывает клапан и обеспечивает поток газа из баллона.

Изобретением также предусмотрено, что газ, подаваемый на мембрану со стороны входа для разрыва мембраны, легче воздуха.

Кроме того, решению поставленной задачи способствует и то, что безигольный шприц содержит трубчатое сопло, побуждающее средство и терапевтическое порошкообразное средство, расположенное между соплом и побуждающим средством, и в соответствии с изобретением предусмотрено, что побуждающее средство предназна-

чено для подачи при активации частиц порошкообразного терапевтического средства через трубчатое сопло со скоростью в интервале от 200 до 2500 м/с, при этом частицы имеют размер в интервале от 0,1 до 25 г/см. куб., а средство содержит лекарственный препарат терапевтического действия, также изобретением предусмотрено, что указанное средство не содержит или содержит минимальный объем (т.е. менее 50%) инертного носителя или разбавителя, а также и то, что скорость находится в пределах от 500 до 1500 м/с.

Изобретение включает безигольный шприц, который содержит трубчатое сопло, побуждающее средство и терапевтическое порошкообразное средство, расположенное между соплом и побуждающим средством, и в соответствии с изобретением, побуждающее средство предназначено для подачи при активации частиц порошкообразного терапевтического средства через трубчатое сопло с плотностью момента количества движения от 2 до 10 кг/с/м.

Кроме того, на решение поставленной задачи направлен и еще один вариант предлагаемого безигольного шприца, который содержит удлиненный корпус, имеющий верхнюю часть в виде стакана, в котором расположен источник газа под давлением, и выходное трубчатое сопло, в канале которого размещено терапевтическое средство, и в соответствии с изобретением, канал содержит более короткую входную часть и более длинную цилиндрическую часть, причем соотношение выходной и входной частей находится в пределах приблизительно 5:1, при этом торец стакана соединен встык с торцом сопла и между ними расположена капсула с частицами терапевтического средства, а в корпусе размещено также средство для быстрого сброса газа и создания через канал сверхзвукового потока газа, предназначенного для переноса частиц, и имеется также кожух, окружающий сопло и выходящий за пределы его выходного конца для создания кольцевого пространства между соплом и кожухом для рассеяния энергии ударной волны, отраженной от тела пациента.

Причем в соответствии с указанным решением шприца средство для быстрого сброса газа включает разрываемую мембрану, примыкающую к выходному концу сопла и расположенную таким образом, что она разрывается, когда к мембране приложено достаточное давление газа, а источник газа представляет собой баллон со сжатым газом, имеющий выход, закрытый подпружиненным клапаном, который взаимодействует с выступающей частью стакана и открывает клапан при продвижении баллона вниз стакана для создания потока газа из баллона.

Решению поставленной задачи способствует и предлагаемый продукт для терапевтического использования, содержащий герметический блок шприца или для шприца по любому из описанных выше решений, который в соответствии с изобретением, предусматривает, что блок содержит две диафрагмы, которые непосредственно или косвенно уплотнены относительно друг друга по кромкам и которые содержат частицы порошкообразного терапевтического средства для инъекций через кожу.

Кроме того, указанный продукт может иметь форму герметичного разрываемого пакета или капсулы, а пакет имеет, по меньшей мере, 3 диафрагмы, в которых имеется, по меньшей мере, два отделения, содержащих различные порошкообразные терапевтические средства для совместного введения, причем продукт по любому из описанных выше решений предусматривает, что порошкообразное терапевтическое средство представляет собой стабильную смесь медикаментов, которые являются нестабильными при смешивании во влажном состоянии, и что, в соответствии с изобретением, терапевтическое средство может содержать инсулин, и что частицы имеют размер в интервале от 0,1 до 250 мкм.

На решение поставленной задачи направлен способ терапевтического лечения, включающий введение частиц терапевтического средства через кожу, который, в соответствии с изобретением, предусматривает, что вводят частицы в требуемую область через кожу со скоростью в интервале от 200 до 2500 м/с, причем используют частицы, имеющие размер преимущественно в интервале от 0,1 до 250 мкм и плотность в интервале от 0,1 до 25 г/см³, при этом средство содержит лекарство, имеющее терапевтическое применение.

Также способ предусматривает, что указанное средство не содержит или содержит минимальный объем (т.е. менее 50%) инертного носителя или разбавителя, и что скорость находится в пределах от 500 до 1500 м/с.

Кроме того, способ терапевтического лечения, включающий введение частиц порошкообразного терапевтического средства через кожу, в соответствии с изобретением, предусматривает, что вводят частицы в область назначения через кожу с плотностью момента количества движения от 2 до 10 кг/с/м, и, кроме того, в соответствии с изобретением, плотность момента количества движения изменяется в интервале от 4 до 7 кг/с/м.

В соответствии с предложенным изобретением, безигольный шприц может использоваться для повседневного введения медикаментов, таких как инсулин, для лечения диабета и может использоваться в иммунизационных программах или для введения лекарств с замедленным выделением, таких как обезболивающие средства и противозачаточные средства. Кроме того, шприц может применяться для подачи генетического материала в живые клетки кожи с целью долгосрочной генетической терапии для стабильного лечения таких заболеваний, как гемофилия или меланома кожи. Кроме того, этот шприц также может применяться для подачи генетического материала в кожу, мышцы, кровь, лимфу и с минимальной хирургией на поверхность внутренних органов.

Система подачи с использованием нового шприца снижает шансы распространения заразных и аутоиммунных болезней, которые в настоящее время передаются, среди прочих, путем повторного использования игл. Подача медикаментов жидкой струей вызывает повреждение кожи и кровотечение и не дает никакого преимущества по сравнению с иглами для предотвращения распространения заболеваний, связанных с кровью. Таким образом, основные преимущества, которые вытекают из использования изобретения, сле-

дующие: отсутствие игл и уменьшение боли, отсутствие риска заражения, подачу медикаментов в естественной твердой форме, более безопасное и быстрое использование по сравнению с жидкими лекарствами, вводимыми с помощью шприца и иглы, отсутствие проблем с их ликвидацией.

В предварительных экспериментах была подтверждена теоретическая модель и обоснована эффективность новой методики, в частности инъекции порошкообразных медикаментов через кожу. В этой теоретической модели предполагается, что поведение кожи как сопротивляющейся среды аналогично поведению воды. Таким образом, при низких значениях числа Рейнольдса медикамент подчиняется закону Стокса, но при повышенных значениях числа Рейнольдса коэффициент медикамента является постоянным. Доказательства такого типа поведения медикамента в форме гладкой сферы в однородной среде наподобие воды дано в книге Б.С. Массея "Механика жидкостей" (издательство Ван Ностранд). Расчеты показали, что соответствующая глубина проникновения, например между 100 и 500 мкм, под поверхность кожи возможна при использовании порошкообразных частиц медикаментов, которые не настолько велики, чтобы повредить клетки кожи, и с использованием скоростей газа, например равных 1-8 скоростям звука (СЗ), предпочтительно 1-3 СЗ, которые сравнительно легко достигаются при разрыве мембраны. Глубина проникновения зависит от размера частиц, то есть номинального диаметра частиц в предположении, что они являются примерно сферическими, от плотности частиц и начальной скорости при ударе о кожу, а также от плотности и кинематической вязкости кожи. Глубина проникновения в зависимости от типа ткани, например эпидерм или мышца, в которую будут подаваться частицы для оптимального лечения, будет различной, причем параметры, определяющие глубину проникновения, будут выбираться соответственно.

Характеристикой этого изобретения является то, что глубина проникновения может тщательно регулироваться, таким образом, обеспечивается введение лекарства в желательную область. Так, например, глубина проникновения может быть выбрана, по меньшей мере, 1 мм для внутрикожного активного агента, 1-2 мм для подкожного активного агента и 10 мм или более для агента, активного при внутримышечном введении. Соответственно будут выбираться сами средства. Примерами средств, которые могут использоваться, являются вирусы или белки для иммунизации, анальгетики, такие как ибупрофен, гормоны, такие как гормон роста человека, и медикаменты, такие как инсулин и кальцитонин. Средство может вводиться без какого-либо носителя, разбавителя или другого средства, увеличивающего плотность. В некоторых случаях, например для того, чтобы иметь частицы определенного размера, содержащие высокоактивный медикамент, может присутствовать некоторое количество носителя, но это количество обычно гораздо меньше, чем в традиционной фармацевтической композиции, например меньше 75% и часто меньше 50% от объема частиц. Например, инсулин и кальцитонин обычно могут подаваться подкожно. Гормон роста челове-

ка может вводиться подкожно или, в меньшей степени, внутримышечно. Иммуногенный гепатит А, менингит и BCG могут вводиться внутримышечно, подкожно и внутривенно.

Так, в первом примере частицы инсулина с номинальным диаметром 10 мкм вводятся в кожу с начальной скоростью 750 м/с. Предполагая, что частицы инсулина имеют плотность, близкую к плотности кожи, то есть примерно 1, и что кинематическая вязкость кожи равна вязкости воды, то есть 10^{-6} м²/с, глубина проникновения частиц до их полной остановки в коже составит около 200 мкм. Для того чтобы получить большую глубину проникновения, размер частиц может быть увеличен до 20 мкм и начальная скорость увеличена до 1500 м/с. В этом случае глубина проникновения увеличится примерно до 480 мкм.

Во втором примере использование новой методики не для инъекции через кожу, а для генетического превращения клеток, например инъекция вольфрамовых частиц носителя, покрытых ДНК, в клетки кукурузы, для достижения значительной глубины проникновения в ткань может потребоваться уменьшение размера частиц, для того чтобы достигнуть увеличения их плотности. Так, если покрытые частицы с номинальным диаметром 1 мкм и плотностью порядка 20 вводятся в клетки кукурузы со скоростью 500 м/с, то глубина проникновения составляет около 200 мкм.

В общем, новая методика инъекции может быть осуществлена для частиц, имеющих размер от 0,1 до 250 мкм, и, предпочтительно для инъекции порошкообразных медикаментов через кожу, от 1 до 50 мкм, и наиболее предпочтительно от 10 до 20 мкм. Обычно частицы могут иметь плотность в интервале от 0,1 до 25 г/см³, но для инъекции медикаментов через кожу, предпочтительно в интервале от 0,5 до 2,0 г/см³, наиболее предпочтительно практически 1 г/см. Скорости инъекции находятся в пределах от 200 до 2500 м/с (или даже до 3000 м/с и более), но для инъекции порошкообразных медикаментов через кожу предпочтительно от 500 до 1500 м/с и наиболее предпочтительно от 750 до 1000 м/с.

Порошкообразное терапевтическое средство будет измельчаться и просеиваться до определенного диаметра. Альтернативно частицы могут представлять собой маленькие сферические оболочки, например диаметром до 100 мкм, в которых капсулированы твердые или жидкие медикаменты. Если капсулирующая оболочка имеет регулируемую проницаемость, то это может быть дополнительным средством, обеспечивающим низкую скорость выделения медикамента после его введения. Возможно, следует включать значительное количество инертного носителя для получения частиц требуемого размера и массы для соответствующей глубины проникновения, особенно если терапевтический агент является мощным или имеет низкую плотность. Носитель может смешиваться со средством или может обеспечивать капсулирующие оболочки. Требуемая доза будет зависеть от количества и концентрации агента и числа частиц в заряде.

Другой подход при установлении приемлемых рабочих параметров для этой новой методики состоит в выборе размера частиц, их массы и на-

чальной скорости, для того чтобы получить величину плотности момента количества движения (то есть момент количества движения частицы, отнесенный к ее фронтальному сечению) от 2 до 10 кг/с/м, предпочтительно от 4 до 7 кг/с/м. Желательно контролировать величину плотности момента количества движения для достижения регулируемого избирательного введения медикамента в ткань. В упомянутом выше первом примере, в котором частицы инсулина размером 10 мкм выстреливаются со скоростью 750 м/с, плотность момента количества движения составляет 5 кг/с/м. Во втором примере, включающем инъекцию частиц вольфрама, покрытых ДНК, в клетки кукурузы, причем частицы имели номинальный диаметр 1 мкм и скорость 500 м/с, плотность момента количества движения составляла 6-7 кг/с/м.

Что касается конструкции шприца, то побуждающее средство может содержать камеру, удобно расположенную в ручке шприца перед мембраной, и средство для создания регулируемого давления газа в камере, при этом средство для создания регулируемого давления газа в камере может включать источник сжатого газа, подсоединенный к камере через быстроскрепляемое соединение, и выпускной клапан. Альтернативно шприц является автономным и портативным и включает собственный резервуар сжатого газа, который может быть перезаряжаемым.

Типичные величины рабочих параметров для практической системы составляют: давление, разрывающее диафрагму, от 20 до 75 атм в камере под давлением, имеющей объем от 1 до 5 мл, что приводит к образованию сверхзвуковой ударной волны величиной от 1 до 8 скоростей звука, предпочтительно от 1 до 3 скоростей звука.

Скорость потока газ/частицы, покидающих сопло, а следовательно, и глубина проникновения, зависят от давления, разрывающего мембрану, но (что неожиданно для такого переходного процесса) эксперименты показали, что величина скорости также сильно зависит от геометрии сопла. Это полезный фактор, так как он обеспечивает регулирование глубины проникновения путем изменения сопла, а не толщины мембраны. Это сопло предпочтительно имеет сходящуюся входную часть, приводящую через сужение к цилиндрической или предпочтительно расходящейся выходной части. В более широкой входной части может располагаться герметизированная упаковка агента, причем в месте сужения образуется сверхзвуковая ударная волна. Расходящаяся выходная часть сопла значительно влияет на скорость газа, который расширяется до псевдостационарных сверхзвуковых скоростей. Увеличение этой псевдостационарной сверхзвуковой скорости приводит к росту глубины проникновения частиц, что является неочевидным для рассматриваемого процесса, являющегося преимущественно переходным. Кроме того, по-видимому, в этой расходящейся части переходный характер потока преобразуется при разрыве мембраны в поток, плавно выходящий из сопла, посредством которого осуществляется равномерное перемещение частиц к цели. Кроме того, расходящаяся часть сопла вызывает одинаковое распределение частиц по цели.

В одной серии опытов с использованием гелия на входе в мембрану и изменением только давления, разрывающего мембрану, измеряли глубину проникновения в однородную мишень. Давления разрыва, равные 42, 61 и 100 атм, приводили к глубинам проникновения в 38, 50 и 70 единиц соответственно. Кроме того, в аналогичных экспериментах, в которых изменялась только внутренняя геометрия расходящейся части сопла, также достигались различные глубины проникновения. Так, три сопла одинаковой длины и выходного диаметра, но с различной заданной внутренней геометрией дают величины скоростей потока, равные 1, 2 и 3 скоростям звука, которые при теоретических условиях стационарного состояния приводят к глубинам проникновения в 15, 21 и 34 единиц соответственно.

Тип газа, используемого для подачи, не является критическим, удобными являются сравнительно дешевые газы, такие как гелий, азот и углекислый газ. Однако газ, подаваемый на входную сторону мембраны для ее разрыва, должен быть стерильным, так как он составляет поток газа, выносящий частицы через сопло к коже пациента или к другой цели. Для этих задач пригодным является гелий, так как он доступен в инертной, стерильной форме.

Теперь установлено, что существует другое преимущество гелия при использовании его для разрыва мембраны. Считается, что большинство частиц перемещается по поверхности контакта между входящим и выходящим газами, которые первоначально разделены мембраной, причем эта поверхность контакта следует непосредственно за ударной волной. Оказалось, что чем легче газ, подаваемый на входную сторону мембраны, тем больше скорость ударной волны (и поверхность контакта), проходящей через сопло при заданной разности давлений на мембране на момент разрыва и заданной геометрии сопла. Отсюда следует, что при использовании легкого газа требующаяся скорость ударной волны может быть достигнута при меньшей разности давлений, при условии, что мембрана будет разрываться при этой разности давлений. Поэтому в общем случае газ, подаваемый на входную сторону мембраны для ее разрыва, должен быть легче воздуха.

Понимание этого явления привело к выяснению того, что скорость ударной волны через сопло тем больше, чем легче газ внутри сопла. Было предложено использовать, по меньшей мере, частичный вакуум, но это трудно обеспечить и поддерживать на практике. Поэтому, чтобы еще больше свести к минимуму требуемое давление разрыва мембраны, чтобы достигнуть необходимой скорости ударной волны (и поверхности контакта) в сопле, внутри сопла после мембраны предпочтительно размещается газ, такой как гелий, который легче воздуха, при практически атмосферном давлении, причем этот легкий газ находится за легко удаляемым уплотнением, таким как удаляемая заглушка или крышка, или раслаивающаяся фольга, на выходном конце сопла. При использовании уплотнение будет удаляться непосредственно перед использованием шприца, так что легкий газ будет иметь некоторое время

для диффузии из сопла до момента выстрела из шприца.

Уплотнение на выходном конце сопла также имеет дополнительное преимущество, состоящее в том, что оно остается стерильным, так что имеется минимальный шанс входа в сопло любых посторонних тел, например после уничтожения стерильной упаковки и до выстрела шприца, поскольку такие посторонние тела будут неизбежно увлекаться газовым потоком, выносящим частицы медикамента к коже пациента или другой цели.

Источник частиц должен содержать точную дозу медикамента, причем с ним можно манипулировать как со стерильным блоком. Разумеется, желательна абсолютная стерильность, и поэтому следует принять, что хотя бы блок трубчатого сопла и остатки источника частиц и разорванной мембраны, а также спрессованная камера будут выбрасываться для замены их новым блоком, извлеченным из герметичной стерильной упаковки. Вполне возможно, что все устройство, включающее механизм побуждения, камеру под давлением, сопло, мембрану и частицы, будет предназначено для одноразового использования, и что после использования все остатки устройства будут выбрасываться. Естественно, этот выбрасываемый блок следует сделать по возможности дешевым, в частности из пластикового материала. Альтернативно шприц может легко разделяться на две части: удаляемую нижнюю выходную часть, включающую, по меньшей мере, стерильное сопло, мембрану и частицы, и верхнюю входную часть, включающую, по меньшей мере, побуждающее устройство. Однако в этой конкретной конфигурации источник газа под давлением и его подсоединения к камере под давлением не следует выбрасывать, так как эти детали сделаны из относительно дорогого металла. Поскольку внешний конец и внутренние поверхности этих частей будут входить в контакт с внутренней частью камеры под давлением, поэтому в процессе подачи медикамента изнутри трубчатого сопла существует опасность загрязнения бактериями и другими примесями, осаждающимися на постоянных (не выбрасываемых) частях шприца.

Поэтому предпочтительно, чтобы выходной конец камеры был закрыт стерильным барьером, таким как полупроницаемая мембрана, которая допускает прохождение газа, но не бактерий. Альтернативно камера может быть цилиндрической, а стерильный барьер представляет собой поршень, причем имеется устройство для продвижения поршня в цилиндрическую камеру для сжатия находящегося в ней газа. Устройством для продвижения поршня может быть источник сжатого газа, который подается на входной конец поршня. Таким образом, шприц может быть автономным и портативным, он включает собственный резервуар сжатого газа и клапан, который может быть открыт вручную для того, чтобы на поршень воздействовал газ под давлением. Альтернативно устройство для продвижения поршня включает пружину, которая смонтирована в сжатом состоянии и затем высвобождается вручную, для того чтобы выдвинуть поршень.

Наличие поршня обеспечивает то, что первоначально имеется заданный объем газа при зара-

нее определенном давлении, которое может быть увеличено за счет движения поршня внутри цилиндрической камеры, но медленно, до тех пор, пока давление в камере не станет достаточным для разрыва мембраны и подачи частиц. Поэтому количество газа, которое протекает через трубчатое устройство, точно определяется заранее и производит небольшой шум. Объем цилиндра, необходимый для увеличения давления газа до значения, скажем, от 20 до 40 атм, достаточного для разрыва мембраны, может быть сведен к минимуму, если гелий или другой газ в цилиндрической камере предварительно сжат до повышенного давления, например до 2 атм до выдвижения поршня. Кроме того, для того чтобы устранить мертвое пространство между ведущей частью поршня и мембраной, когда она выдается из-за поршня непосредственно до разрыва, переднюю кромку поршня предпочтительно выполняют выпуклой, для того чтобы она могла более близко подойти к центру мембраны.

Когда шприц предполагается использовать клинически для подачи медикамента, предполагается, что блок трубчатого сопла, мембраны, частиц, цилиндрической камеры, побуждающего средства и поршня будет поставляться в герметичной стерильной упаковке, причем он будет выбрасываться после использования. В альтернативной компоновке, включающей одноразовые и постоянные части, загрязнения от устройств для перемещения поршня, независимо от того, включают ли они пружину, ручной толкатель или источник сжатой жидкости сзади поршня, должны исключаться, поскольку поршень поддерживает барьер в ходе подачи лекарства, который изолирует постоянные части выше поршня от внутренних одноразовых частей ниже поршня.

Одноразовый блок естественно будет производиться по возможности недорого, в частности из пластмассового материала. Поскольку во время подачи препарата в цилиндрической камере будет создаваться высокое давление, способствующее прогибанию стенок камеры наружу, что создает опасность обратной утечки газа после поршня, стенки цилиндрической камеры могут быть выполнены из жесткого пластмассового материала. Альтернативно и более дешево цилиндрическая камера при использовании может быть заключена внутрь жесткого корпуса, к которому она плотно прилегает. Этот корпус может быть не одноразовым.

Новый шприц может найти другое применение в лаборатории для подачи генетического материала в живые клетки для генетической трансформации. В этом случае, допуская относительно стерильные условия внутри лаборатории, не является необходимым наличие одноразовых частей, которые предварительно смонтированы в стерильных условиях. Может быть достаточным, чтобы шприц был собран в лаборатории, например из частей, включающих отдельные (возможно одноразовые) компоненты трубчатого сопла и цилиндрической камеры, которые обеспечивают замену разрушенной мембраны и отдельного элемента поршня, который может вставляться в цилиндрическую камеру после того, как доза генети-

ческого материала будет размещена на мембране.

Различные устройства, раскрытые в заявке WO-A-92/04439, для размещения частиц до разрушения мембраны, являются пригодными, когда частицы произведены из очень плотного материала и/или для генетического превращения растительных клеток. В этом случае неважно, сколько частиц достигнут мишени. Однако известное устройство непригодно для порошкообразных медикаментов, поскольку частицы, содержащие лекарство, являются настолько легкими, что их трудно иммобилизовать до продвижения вперед. Они должны подаваться в предписанной дозировке и поддерживаться в стерильных условиях до подачи. Для этой цели частицы порошкообразного терапевтического средства предпочтительно располагаются между двумя разрушаемыми диафрагмами, выступающими поперек внутреннего пространства сопла.

Одна из этих двух диафрагм или, разумеется, две могут образовать основную разрушаемую мембрану, разрушение которой вызывает течение газа. Альтернативно блок может располагаться выше или ниже (по потоку) основной разрушаемой мембраны в любом удобном положении вдоль сопла.

Мембрана и диафрагма или диафрагмы могут представлять собой постоянную арматуру в одно-разовом шприце или они могут быть скреплены по краям между соединяемыми частями сопла, например между свинчиваемыми вместе секциями.

Предпочтительно диафрагмы уплотняются вместе вокруг краев с образованием обычного пакета или капсулы, содержащей частицы, или косвенно, например путем уплотнения к противоположным сторонам кольца, расположенного между ними. В любом случае края уплотненных блоков могут быть сжаты между отдельными частями сопла.

Пакет, капсула или другой герметичный блок может включать три или более диафрагмы для создания множества отделений, содержащих различные порошкообразные терапевтические средства, которые будут вводиться совместно. Это может быть полезным для подачи смеси медикаментов, которые в противном случае могут вступать в нежелательные реакции, даже в сухом состоянии. Этот блок может эксплуатироваться как стерильная сборка, содержащая точную дозу медикамента. Располагая его таким образом, чтобы он разрывался при разрушении мембраны, следует удостовериться, что лекарство присутствует в правильной дозировке и является необходимым. Особое преимущество этой новой методики инъекции сухих порошкообразных медикаментов состоит в том, что она может применяться для подачи стабильной смеси лекарств, которые нестабильны при смещении во влажном состоянии. Это изобретение включает стабильную смесь порошкообразных медикаментов для использования в шприце согласно изобретению.

Герметичный блок содержит заранее заданную дозу медикамента, причем важно, чтобы практически вся эта доза была подана на кожу пациента. Поэтому важно, чтобы практически ни одна из частиц не осталась захваченной между

диафрагмами вблизи их краев после разрыва. С этой целью, по меньшей мере, одна из диафрагм углубляется относительно другой, обеспечивая достаточное разделение, для того чтобы большая часть частиц была направлена радиально, внутрь краев диафрагмы. Изобретение также включает продукт для терапевтического использования, содержащий герметичный блок для шприца или для нового шприца, причем этот блок содержит две диафрагмы, которые непосредственно или косвенно уплотнены относительно друг друга по своим краям и которые содержат частицы порошкообразного терапевтического средства для инъекции через кожу.

Можно предположить, что чем ближе сопло расположено к коже пациента, тем больше будет глубина проникновения частиц. Хотя это верно, когда этот промежуток уменьшается до расстояния в несколько десятков миллиметров, эксперименты показали, что существует оптимальный промежуток для максимального проникновения препарата, причем проникновение резко понижается при дальнейшем приближении сопла к коже, вероятно вследствие эффекта отраженной ударной волны, взаимодействующей с поверхностью контакта.

Поэтому желательно установить промежуточное кольцо на нижнем выходном конце сопла, которое обеспечивает определенный промежуток между соплом и кожей пациента до 35 мм, предпочтительно от 5 до 15 мм. Кроме того, необходимость такого промежутка между соплом и кожей пациента состоит в том, что он позволяет струе, покидающей сопло, расширяться радиально наружу и, следовательно, вызывает соударение частиц с гораздо большей площадью кожи пациента, чем поперечное сечение сопла. Например, если сопло на нижнем конце имеет выходное отверстие порядка 2,5 мм в диаметре, желательное расхождение струи может привести к тому, что она будет практически равномерно соударяться с площадью кожи пациента размером порядка 20-30 мм в диаметре. Следовательно, является предпочтительным, если это промежуточное кольцо будет представлять собой трубчатый кожух достаточно большого размера, имеющий такую форму, которая при эксплуатации не препятствует расширению площади сечения струи частиц, увлеченных газом и выходящих из сопла, по меньшей мере, в 5 раз, и предпочтительно, по меньшей мере, в 10 раз в поперечном сечении на уровне расположения выходного конца кожуха, то есть там, где кожух при использовании будет прижиматься к коже пациента.

Это промежуточное кольцо может быть связано с глушителем или средой, ослабляющей шум, такой как вата из хлопка. Перфорированное промежуточное кольцо может обеспечить соответствующий эффект глушения. Предпочтительно трубчатый кожух, обеспечивающий этот промежуток, является неперфорированным, причем глушитель располагается в кольцевом пространстве внутри стакана, окружающего сопло, для того чтобы принять ударную волну, отраженную от кожи пациента обратно через промежуточный кожух. Этот глушитель может иметь лабиринтную конструкцию и обеспечивать, например, извилистый путь меж-

ду взаимно переплетенными кольцевыми фланцами, простирающимися радиально наружу от поверхности сопла и радиально внутрь от стакана, причем этот путь ведет, по меньшей мере, к одному выходу в атмосферу через стенку стакана. Было обнаружено, что это весьма эффективно для снижения шума, который иначе был бы довольно интенсивным и который возникает при разрыве диафрагмы, причем ударная волна покидает сопло, для того чтобы частицы вступили в контакт с кожей пациента.

Следующий пример иллюстрирует применимость безигольного шприца согласно изобретению.

Пример

Восемь здоровых самцов крыс альбиносов (Вистар, средний вес 250 г) анестезировали инъекцией 0,25 г Сагата (пентатолбарбитонат натрия, 60 мг/мл). Удаляли мех в области брюшины каждой крысы, используя имеющийся в продаже депиляторный крем (Иммак). Затем четверем крысам инъектировали 0,1 мг бычьего инсулина (порошкообразная форма, фирма Сигма) с использованием безигольного шприца, который показан на фиг. 1. Животным № 5 и 6 инъектировали 1 мг бычьего инсулина (порошкообразная форма) в идентичных условиях. Средний размер частиц инсулина составлял примерно 10 мкм, скорость подачи - 750 м/с.

Для сравнения животным № 7 и 8 инъектировали через иглу 0,1 мг бычьего инсулина, растворенного в 0,9%-ном водном растворе хлорида натрия, с использованием традиционного шприца.

Пробы крови от каждого подопытного животного отбирали до инъекции (использовали для контроля) и затем на 4-ом часу после инъекции. В каждом случае из хвоста животного удаляли 3 капли крови (примерно 50 мкл), которые смешивали с 2 мкл гепарина для предотвращения образования сгустков. Затем эту смесь смешивали со 100 мкл 6%-ной перхлорной кислоты, для того чтобы остановить метаболизм глюкозы. Затем смесь центрифугировали, и жидкость над осадком анализировали на содержание глюкозы в крови (СГК). Содержание глюкозы в крови животных 1-6 приведено в следующей таблице.

Животное	СТК (ммоль) Время: 0 часов	4 часа
1	5,30	2,22
2	5,40	1,29
3	7,22	1,51
4	5,64	2,87
5	5,07	0,91
6	5,36	2,63

Результаты анализа животных № 7 и 8 дали величины содержания глюкозы в крови 2,2-3,3 ммоль и 2,0-2,4 ммоль через 1 и 2 часа соответственно. Из этих данных следует, что инсулин подается посредством безигольной инъекции в достаточном количестве, обеспечивающем значительный терапевтический эффект, и что уровень этого терапевтического эффекта оказался сопоставимым с традиционной инъекцией игольчатым шприцем. Сопоставление этих результатов, полученных на 4-ом часу, с другими результатами по-

казало, что снижение рабочего давления (от 65 до 40 атм) и уменьшение полезной инсулиновой нагрузки от 1,0 до 0,1 мг не приводит к значительным различиям содержания глюкозы в крови. Это особенно важно по трем причинам:

1) пониженное рабочее давление снижает структурные требования при окончательном проектировании клинических устройств для массового производства,

2) пониженное рабочее давление приведет к исключению любых вредных эффектов, которые могут возникнуть на коже пациента,

3) уменьшенная полезная нагрузка лекарства показывает, что этот способ подачи является весьма эффективным, это гарантирует, что биологическая пригодность, связанная с этой методикой подачи, будет достаточной.

Некоторые варианты шприцев, сконструированных в соответствии с настоящим изобретением, показаны на сопровождающих чертежах, на которых:

фиг. 1 показывает шприц в продольном разрезе, согласно изобретению,

фиг. 2 показывает вид спереди шприца, согласно изобретению,

фиг. 3 показывает элементы шприца в продольном разрезе, согласно изобретению,

фиг. 4 - второй вариант шприца в продольном разрезе, согласно изобретению,

фиг. 5 - третий вариант шприца в продольном разрезе, согласно изобретению,

фиг. 6 - четвертый вариант шприца в продольном разрезе, согласно изобретению,

фиг. 7 - разрез по линии А-А на фиг. 6, согласно изобретению,

фиг. 8 - разрез по капсуле, используемой в шприце, согласно изобретению.

Первый шприц, показанный на фиг. 1-3, имеет длину около 18 см и приспособлен для захвата ладонью руки, причем большой палец накрывает верхний конец шприца. Он содержит верхнюю цилиндрическую часть 1 стакана (фиг. 1), содержащую резервуар 2. Конец верхней цилиндрической части 1 стакана закрыт концевой заглушкой 3, имеющей внутреннюю юбку 4. Нижний конец верхней цилиндрической части 1 стакана закрыт составной концевой стенкой 5 с юбкой 6, имеющей наружную резьбу. Шток 7 имеет верхнее и нижнее цилиндрические утолщения 8 и 9, которые скользят внутри юбок 4 и 6 соответственно. Движение ползуна вверх ограничено упором верхнего конца утолщения 8 в плечо 10 концевой заглушки 3. Шток 7 может перемещаться вниз от указанного положения за счет хода, эквивалентного зазору 11, посредством нажатия 3 на кнопку 12, зафиксированную на верхнем конце штока 7. На протяжении этого хода верхнее цилиндрическое утолщение 8 остается в уплотнении с внутренней юбкой 4 за счет круглых колец 13. В поднятом положении штока 7 нижнее цилиндрическое утолщение 9 уплотняется юбкой с наружной резьбой 6 за счет круглых колец 14, чтобы герметизировать резервуар 2. Но когда шток переводится вниз, уплотнение существует на нижнем конце юбки с наружной резьбой 6, обеспечивая выход из резервуара 2 в просвете между нижним цилиндрическим утолщением 9 и юбкой 6 с наружной резьбой.

Книзу верхней цилиндрической части стакана 1 привинчивается нижняя цилиндрическая часть 15 стакана, содержащая камеру 16 под давлением. Внизу нижней цилиндрической части 15 стакана (фиг. 2) привинчивается сопло 17 (фиг. 1). Закрепленная и уплотненная между верхней частью сопла 17 и нижней стороной буртика 18 капсула 19, образующая одно целое с нижней цилиндрической частью 15 стакана, содержит частицы для инъекции. Эта капсула уплотняется с соплом 17 и буртиком 18 посредством колец 20 и 21, вставленных в канавки сопла и капсулы 19 соответственно.

Как показано на фиг. 8, капсула 19 состоит из кольца 22, имеющего усеченную коническую внутреннюю поверхность, окружающую отделение 23, в котором содержатся частицы для инъекции. Это отделение сверху закрыто относительно слабой диафрагмой 24 из майлара и снизу - более прочной диафрагмой 25 из майлара. Эти диафрагмы могут быть уплотнены с верхними и нижними стенками кольца 22, но предпочтительно спечены или присоединены иным образом к лицевым сторонам кольца, так что капсула образует автономный герметичный блок. Прочная диафрагма 25 может быть утоплена вниз, как показано пунктирными линиями, для того чтобы гарантировать, что все частицы уносятся из этого отделения при разрушении диафрагм при использовании. Кольцо может быть разделено на две части третьей слабой диафрагмой, расположенной между его частями, обеспечивая два отдельных отделения (на фиг. 8 не показано).

Проход через сопло 17 (фиг. 1) имеет верхнюю сходящуюся (вниз в направлении потока) часть 26, ведущую через устье 27 к расходящейся части 28. Сходящаяся часть является продолжением усеченной конической внутренней поверхности кольца 22. Сопло окружено трубчатой частью, которая образует расходящийся кольцевой кожух 29 и внутренняя поверхность цилиндрической части 30 глушителя, выполненного из двух половин, разделенных в продольной диаметральной плоскости. Верхние концы этих двух половин опираются на цилиндрическую поверхность сопла, где они удерживаются на месте, входя в сцепление между кольцевым буртиком и канавкой. Затем эти обе половинки соединяются вместе. Внутренняя поверхность цилиндрической части 30 глушителя образует одно целое с рядом расположенных аксиально фланцев 31, выступающих радиально внутрь. На внешней поверхности сопла дополнительно предусмотрен ряд протяженных радиально наружу фланцев 39, каждый из которых аксиально расположен на равном расстоянии между соответствующей соседней парой фланцев 31. Внешний диаметр фланцев 32 лишь не намного больше внутреннего диаметра фланцев 31. Кольцо выпускных отверстий 33 имеется на цилиндрической поверхности части 30 глушителя, по соседству с ее верхней частью.

Подразумевается, что верхняя цилиндрическая часть стакана 1 будет использоваться повторно и будет выполнена из металлического или пластикового материала. Предполагается, что части, привинченные снизу к верхней цилиндрической части 1 стакана, будут выполнены главным

образом из пластикового материала и будут заменяться после каждого использования. В альтернативном варианте воплощения все приспособление будет выполнено из пластикового материала и будет предоставляться в стерильной упаковке, заменяемой после единственного использования.

При эксплуатации резервуар 2 в верхней цилиндрической части 1 стакана заполняется газом, таким как гелий, под давлением с помощью блока подачи, подсоединяемого на резьбе к юбке 6, ослабляя шток 7, так чтобы резервуар заполнялся потоком, идущим вверх вокруг нижнего цилиндрического утолщения 9. Когда кнопка 12 освобождается, шток 7 будет перемещен обратно, уплотняя резервуар 2 за счет давления подачи, действующего на обратную сторону нижнего цилиндрического утолщения 9.

Остальная часть шприца обычно будет поставляться в герметичном стерильном пакете со вставленной капсулой 19, причем проход через сопло 17 заполняется легким газом, таким как гелий, при практически атмосферном давлении и закрывается фольгой 34, закрепленной удаляемой клейкой лентой к нижнему краю сопла и имеющей вывод 35. Эта часть привинчивается к верхней цилиндрической части 1 стакана.

Для того, чтобы осуществить инъекцию, распаренный конец кольцевого кожуха 29 прижимается к коже пациента после первоначального удаления фольги 34 путем натяжения вывода 35 и кнопки 12 ослабляется. Газ, выходящий из резервуара 2 в камеру 16, произвольно создает в камере давление, которое достаточно для разрыва слабой и прочной диафрагм 24 и 25, что позволяет газу проходить через сопло 17, увлекая за собой частицы к коже пациента. Ударная волна, отраженная от кожи пациента, движется сквозь лабиринтный проход между соплом 17 и окружающей цилиндрической частью 30 глушителя по извилистому пути между фланцами 31 и 32 и окончательно выходит через выпускное отверстие 33, действующее как глушитель и аттенюатор шума при выходе газа.

Загрузка газа в резервуаре 2 будет достаточна для проведения пяти или десяти инъекций, хотя существующий прототип позволяет провести только одну инъекцию, после чего необходимо вновь заполнить резервуар. После инъекции обычно выбрасывается одноразовые части, присоединенные внизу верхней цилиндрической части 1 стакана. Однако возможно, что в некоторых случаях сопло может быть отвинчено от нижней цилиндрической части стакана 15, и новая капсула 19 вставляется до проведения новой инъекции. Если резервуар будет содержать достаточное количество газа для проведения множества инъекций, шток 7 предпочтительно будет расположен вверх под действием пружины, так что нижний конец резервуара повторно закрывается при ослаблении кнопки 12, после того как шприц выстрелит.

На фиг. 4 показан вариант, в котором верхняя цилиндрическая часть стакана 1 имеет открытый верхний конец и прикрепляется своим нижним концом к муфте 36, которая ввинчивается в верхний конец нижней цилиндрической части 15 стакана. Эта муфта имеет втулку с кольцом 37 для опо-

ры и уплотнения внутри втулки шейки 38 на металлическом баллоне 39, содержащем сжатый газ, такой как гелий, который свободно располагается внутри верхней цилиндрической части 1 стакана. Нижняя стенка муфты 36 снабжена полым выступающим бортиком 40, через который проходит канал 41, открывающийся в камеру 16. Пара рычагов 42, расположенных внизу противоположных сторон верхней цилиндрической части 1 стакана, смонтирована на оси 43 по соседству с их нижними концами, на верхней цилиндрической части 1 стакана и на оси 44 по соседству с их верхними концами, к рычагу 45, имеющему кулачковый выступ 46, приспособленный для зацепления верхнего конца металлического баллона 39. Шейка 38 металлического баллона содержит клапан под нагрузкой пружины, который открывается под действием внутреннего давления внутрь шейки за счет полого выступающего буртика 40, когда рычаг 45 вращается по часовой стрелке, как показано на фиг. 4, вдавливая металлический баллон 39 далее внутрь муфты 36.

Части ниже камеры 16 показаны на фиг. 4 схематично, но они могут включать все характерные узлы, такие как промежуточное кольцо/глушитель и уплотнение из фольги, показанные на фиг. 1-3. Работа аналогична первому примеру в том отношении, что, когда камера 16 спрессована для инъекции, рычаг 45 движется, освобождая газ из металлического баллона 39 в камеру 16. В этом случае некоторые или все части могут выбрасываться после каждой инъекции.

В первых двух примерах полупроницаемая мембрана, которая фильтрует любые бактерии или посторонние вещества в подаваемом газе, может фиксироваться по краям к нижней цилиндрической части 15 стакана, например между ее двумя частями, которые соединены резьбовым соединением, и проходит поперек внутренней нижней цилиндрической части 15 стакана, наверх от капсулы 19.

На фиг. 5 показана модификация первого примера, в которой могут быть предусмотрены промежуточное кольцо/глушитель и фольга не показаны, как в первом примере. Существенное отличие состоит в том, что нижняя цилиндрическая часть 15 стакана длиннее и снабжена поршнем 47, который уплотнен к внутренней стенке нижней цилиндрической части 15 стакана посредством кольца 48. Этот поршень удерживается в указанной части стакана посредством оцепления с кольцевым плечом 49.

В этом случае камера 16 может предварительно заполняться газом, таким как гелий, при повышенном давлении, например 2-4 атм, но возможно и столь высокое давление, как 10 атм.

При использовании нажимают на кнопку 12, вынуждая поршень 47 перемещаться вниз на короткое расстояние в нижней цилиндрической части 15 стакана, после чего газ, выходящий из резервуара 11, входит в нижнюю цилиндрическую часть 15 стакана позади поршня 47, заставляя поршень сделать ход вниз внутри камеры 16, до тех пор, пока разность давлений между поршнем и капсулой 19 не станет достаточной для разрыва диафрагмы капсулы. В этом примере подразумевается, что нижняя цилиндрическая часть 15 ста-

кана будет отделяться от верхней цилиндрической части 1 стакана, чтобы выбрасываться вместе с поршнем 47.

Поршень, показанный на фиг. 6 и 7, имеет одноразовые элементы, подобные тем, которые показаны для шприца на фиг. 5, за исключением того, что поршень 47 имеет несколько другую форму и содержит тарельчатый клапан 50, через который камера 16 может быть предварительно заполнена газом при повышенном давлении. В этом случае верхняя цилиндрическая часть 1 стакана содержит скользящий шток 51, имеющий кольцевую ведущую кромку 52, которая расположена таким образом, чтобы сцеплять поршень 47 вокруг тарельчатого клапана 50. Скользящий шток 51 первоначально удерживается втянутым, под действием пары параллельных спирально свитых сжатых пружин 53 с помощью пластины 54 с прорезью под ключ, которая способна скользить по бокам в верхнем конце цилиндрической части 1 стакана и сцепляет дополнительную кольцевую канавку в верхнем конце штока 55, который ввинчен в утолщение 56 в верхнем конце плунжера, и образует продолжение плунжера.

Пружины 53 действуют между утолщением 56 и плечом на вставке 57 внутри части стакана. Пластина 54 с прорезями способна перемещаться с помощью пальчикового рычага 58.

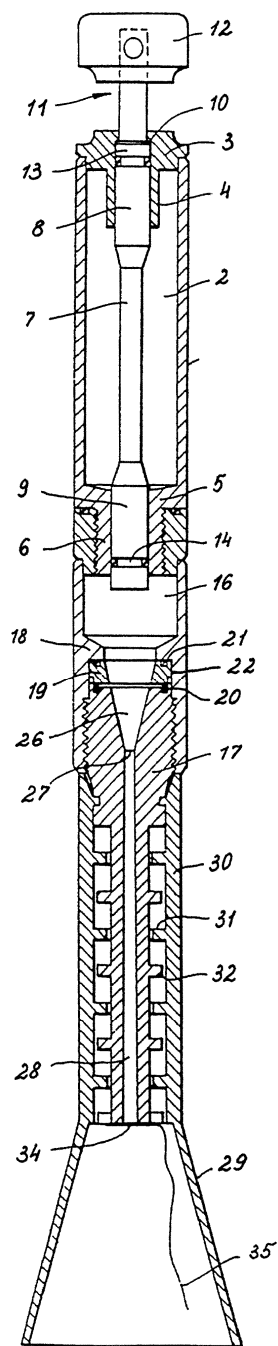
Первоначально при взведенном и отведенном вверх плунжере 51, причем поршень 47 находится в верхнем конце камеры 16, промежуточное кольцо на нижнем конце шприца прижимается к коже пациента, как описано выше. Ослабление рычага 58 освобождает шток 55 и плунжер 51, который перемещает поршень 47 вперед, до тех пор, пока давление в камере 16 не станет достаточным для разрыва диафрагмы капсулы 19.

В каждом из примеров геометрия прохода через сопло 17 и промежуточное кольцевое кожух 29 является значимой, и приведенные ниже размеры являются типичными для сопла с номинальной скоростью вдвое выше звуковой. Сходящаяся часть 26 имеет длину 10 см и сокращается от диаметра 6 мм до диаметра 1,5 мм в сужении 27. Расходящаяся часть 28 имеет длину 50 мм, а величины диаметров через каждые 5 мм вниз от устья 27 к выходному концу сопла имеют значения: 1,74, 1,95, 2,03, 2,10, 2,16, 2,19, 2,20, 2,21, 2,22 и 2,23 мм соответственно. Промежуточное кольцевое кожух 29 имеет продольную длину 30 мм и расширяется от верхнего диаметра 12 мм до 30 мм внизу.

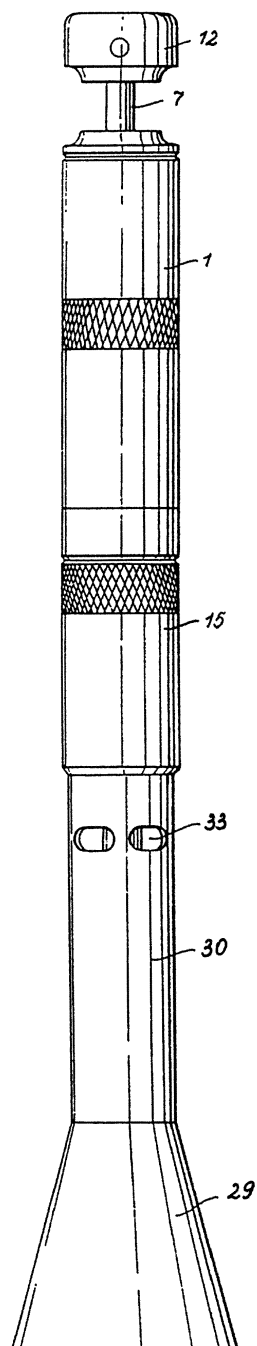
Варианты, показанные на фиг. 5-7, могут быть модифицированы для лабораторного использования с предоставлением входного узла в стенке нижней цилиндрической части 15 стакана, который подсоединен к источнику газа, например гелия, с помощью которого в камере 16 время от времени создается давление 2-4 атм. В этом случае нет необходимости выбрасывать нижние части шприца, а также предусматривать их предварительную сборку. Таким образом, верхняя цилиндрическая часть 1 стакана может иметь жесткую конструкцию и удерживаться в закрепленном состоянии. Дисперсный материал может быть размещен между слабой и прочной диафрагмами 24 и 25 герметичной капсулы 19 между верхней цилиндрической

частью 1 стакана и соплом 17. Однако в лабораторных условиях может быть достаточным, чтобы там была одна мембрана, на которой дисперсный материал дозируется через верх верхней цилиндрической части 1 стакана, до монтажа поршня 47 в

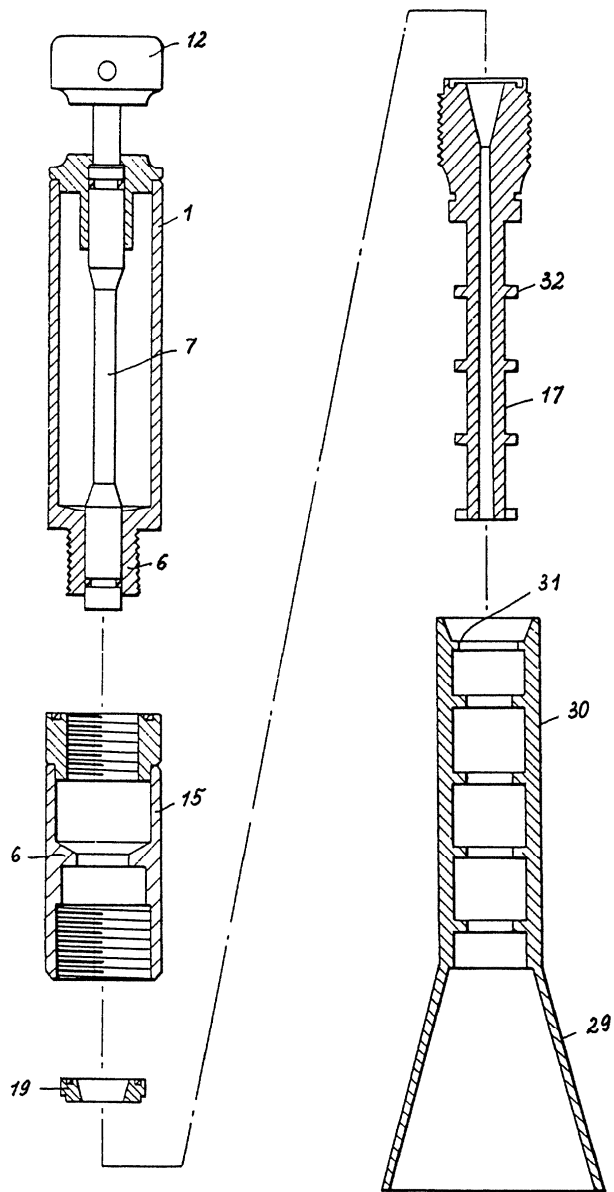
верхнем положении верхней цилиндрической части 1 стакана и повышения давления внутри цилиндра с помощью входного узла. После этого подается движущий газ, который давит на поршень 47.



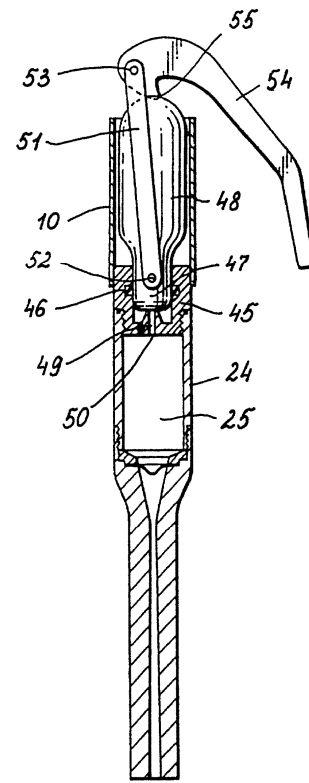
Фиг. 1



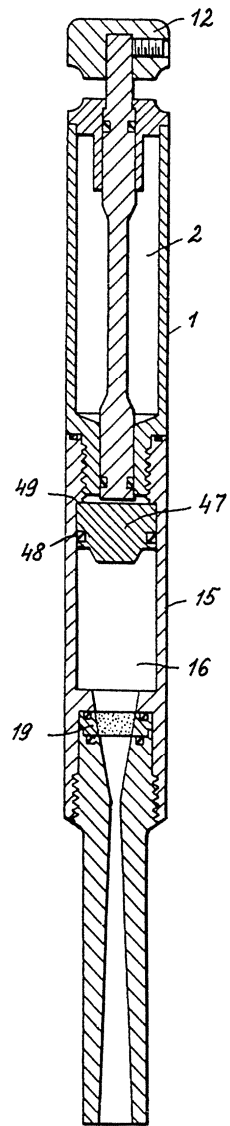
Фиг. 2



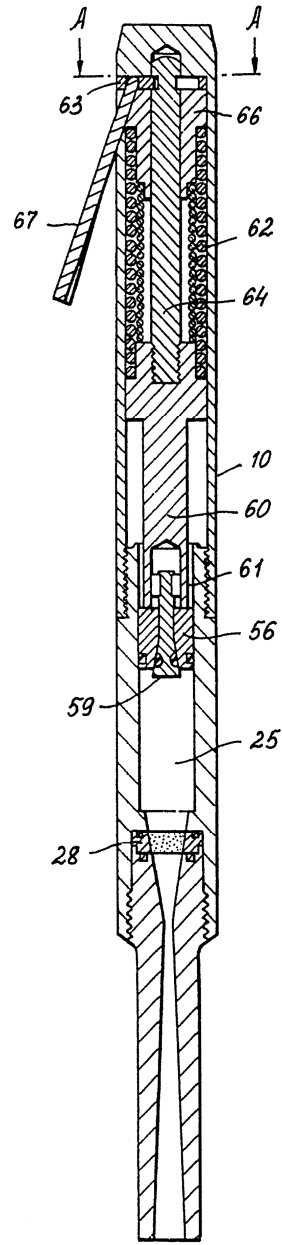
Фиг. 3



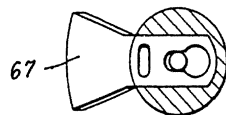
Фиг. 4



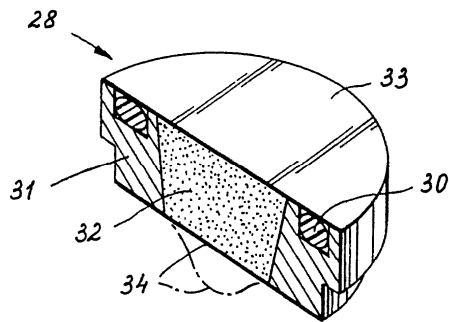
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
